



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Ortopedia

Eventos Tromboembólicos em Contexto de Cirurgia Ortopédica

Carolina Ventura Vale Fernandes Dias

JUNHO'2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Ortopedia

Eventos Tromboembólicos em Contexto de Cirurgia Ortopédica

Carolina Ventura Vale Fernandes Dias

Orientado por:

Dr. Paulo Almeida

JUNHO'2018

RESUMO

A incidência do tromboembolismo venoso (TEV), designação que engloba quer a trombose venosa profunda (TVP), quer a embolia pulmonar (EP) é particularmente elevada no período pós cirurgia ortopédica, sendo alarmante o peso clínico da sua incidência, mortalidade e morbilidade. [1] O prognóstico a curto prazo, incluindo a mortalidade em fase aguda de pacientes com tromboembolismo pós-operatório, em contexto ortopédico é, potencialmente, grave. Assim sendo, torna-se indispensável a instituição de protocolos de profilaxia e terapêutica que se mostrem eficazes quer na prevenção, no tratamento do TEV [1], uma vez que a EP, que representa uma significativa percentagem da mortalidade pós artroplastia do joelho e cirurgia do anel pélvico [3] é, presentemente, reconhecida como uma das principais causas de morte hospitalar evitável [4].

Actualmente os anticoagulantes como a heparina de baixo peso molecular, o fondaparinux, o dabigatrano e o rivaroxabano são os principais agentes farmacológicos usados na profilaxia do TEV, a par de mecanismos mecânicos, destacando-se as meias elásticas e a compressão pneumática intermitente [5].

Palavras Chave: Cirurgia ortopédica . Tromboembolismo . Embolia pulmonar

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

ABSTRACT

The incidence of venous thromboembolism, designation which incorporates both deep venous thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE), is particularly significant during the period after orthopaedic surgery, representing an alarming contribution to morbidity and mortality rates [1].

Short term prognosis, including acute mortality of patients with thromboembolism after a surgical intervention is, potentially, serious. That being said, it is of the upmost importance to create and thoroughly follow prophylactic protocols that show adequate efficacy in the prevention and treatment of TVP, because the possible PE that follows represents a significant percentage of the mortality after surgeries such as knee arthroplasty and pelvic ring interventions [3] and is considered one of the primary avoidable death causes within hospital walls [4].

Currently, anti-coagulants such as low molecular weight heparins, fondaparinux, dabigatran and rivaroxaban are the key pharmacological ingredients used in the prevention of TVP. These agents are paired with mechanical prophylactic measures, such as elastic graduated compression socks and intermittent pneumatic compression.

Keywords: Orthopaedic surgery . Thromboembolism . Pulmonary embolism

ÍNDICE

Introdução.....	6
Epidemiologia e Factores de Risco	7
Clínica e fisiopatologia	10
Diagnóstico.....	11
Profilaxia Farmacológica.....	16
Heparinas.....	16
Anticoagulantes orais	17
Novos anticoagulantes orais	18
Profilaxia Mecânica	21
Métodos de compressão	21
Anexos	23
Conclusão.....	24
Agradecimentos	25
Bibliografia	30

INTRODUÇÃO

A trombose venosa profunda e a possível posterior embolia pulmonar daí resultante são uma importante causa de morte potencialmente evitável no período pós-cirurgia ortopédica. Este evento determina as mais variadas apresentações clínicas, desde assintomático a uma embolia pulmonar grave e, em casos extremos, fatal.

Cerca de um terço dos casos de embolia pulmonar são fatais; destes, 67 % são apenas diagnosticados *post mortem*. A dificuldade diagnóstica é um dos principais factores que contribuem para a mortalidade e morbilidade.

Estas percentagens tornam estes eventos um caso de estudo de suma importância a nível internacional, ainda que nem sempre haja consenso, no que às conclusões e *guidelines* daí resultantes diz respeito: ainda que as recomendações sejam qualitativamente semelhantes, diferem bastante quantitativamente. A maioria das normas indica a heparina de baixo peso molecular e o fondaparinux como profilaxia primária, mas as referências a populações de risco, esquemas terapêuticos e uso de medidas profiláticas adicionais difere sobremaneira. Ainda assim, a redução do risco pode chegar aos 95 % com a instituição atempada de terapêutica dirigida à redução do risco tromboembólico. Existe, no entanto, um risco significativo de recorrência pós cessação terapêutica, sendo que cerca de 5 % de todas as recidivas são fatais.

Assim, é indispensável, sempre que possível, a identificação e optimização pré-cirúrgica de populações particularmente susceptíveis a eventos de natureza tromboembólica. Para isso, devem identificar-se os factores individuais de risco, instituir profilaxias farmacológicas e mecânicas adequadas e diagnosticar eventuais complicações de forma correcta e atempada.

EPIDEMIOLOGIA E FACTORES DE RISCO

No contexto ortopédico, características particulares quer da população doente (idade, comorbilidades, trauma, imobilização), quer do tipo de procedimentos, contribuem para a elevada incidência de tromboembolismo venoso, sendo que o tromboembolismo pulmonar afecta 6% dos pacientes, após cirurgia da anca e na ausência de tromboprofilaxia.[6] Pacientes que sobrevivem a um episódio de TVP ou EP têm riscos acrescidos de síndrome pós-flebítico e episódios recorrentes de tromboembolismo que, em última instância, poderão significar ulceração crónica dos membros inferiores, hipertensão pulmonar ou morte.

O risco é aditivo e os factores que aumentam o risco para a eventos tromboembólicos dividem-se em várias categorias, incluindo factores relacionados com o paciente, patologia prévia, características da cirurgia e doenças do foro hematológico.

Dos factores relacionados com o paciente destacam-se a idade, obesidade, varizes, uso de contraceptivos orais ou terapia de substituição hormonal que incluam estrogénios e a imobilidade.

Os estados de doença que predispõe a eventos tromboembólicos são o síndrome nefrótico, a doença inflamatória intestinal, as neoplasias malignas, o enfarte agudo do miocárdio recente, a insuficiência cardíaca congestiva, fracturas do anel pélvico ou ossos longos e lesão medular com paralisia associada. Mais especificamente, alterações hematológicas que aumentam o risco de ocorrência de eventos tromboembólicos incluem:

- Policitemia vera
- Hemoglobinúria paroxística nocturna
- Disfibrinogemia
- Mutações no gene codificador da protrombina
- Deficiência de antitrombina III
- Deficiência de proteína C ou S

No que diz respeito à EP, vários estudos (incluindo um que se estendeu por 15 anos) caracterizaram a população com e sem diagnóstico de EP durante o internamento para posterior comparação entre os dois grupos, identificando-se determinados factores pré e pós operatórios que associados ao diagnóstico intra-hospitalar desta entidade.

Quanto ao **procedimento cirúrgico**, os factores de risco prendem-se com o tipo e a duração do procedimento. Curiosamente, verifica-se uma maior incidência de EP em contexto de revisão da artroplastia total da anca (ATA) e artroplastia total do joelho (ATJ) que na ATA primária e revisão de ATJ, mesmo quando feito um controlo apertado de diversas variabilidades. As razões para estes achados não são completamente compreendidas, mas talvez possam ser explicadas pelas diferenças nos volumes de medula óssea mobilizados durante os procedimentos (a medula entra na corrente sanguínea e provoca a activação da cascata de coagulação). Para além disso, a revisão da ATA requer, frequentemente, a colocação do membro em flexão e rotação interna por períodos prolongados, o que resulta em estase venosa.

A **idade** média dos pacientes com diagnóstico de EP foi 68.8 anos (3). Após análise dos dados, a idade, como factor isolado, não foi consistentemente identificada como factor de risco pós-cirurgia: ainda que a incidência de EP tenha sido mais elevada na faixa etária dos 65-84 anos, o ajuste das variáveis sugere que o grupo de maior risco é o dos pacientes com idades compreendidas entre os 45-64 anos.

O **género** feminino foi identificado como factor de risco independente para o desenvolvimento de EP em múltiplos estudos. No entanto, esses mesmos estudos ressalvam a necessidade de mais investigação nesta área, porque o motivo desta discrepância não é, ainda, bem compreendido.

No que à **etnia** diz respeito, é reportado um maior risco de PE e TEV entre pacientes negros, quando comparados com a população caucasiana, sendo que as outras raças apresentam um risco diminuído. A baixa incidência que se verifica entre pacientes asiáticos e habitantes das ilhas do Pacífico tem sido atribuída a uma menor prevalência do factor V de Leiden e outros factores genéticos predisponentes.

Quanto às **comorbilidades**, observa-se que a obesidade (IMC superior a 30 Kg/m²), doença cérebro-vascular, doença renal e demência se relacionam com risco elevado de desenvolvimento de EP.

O papel da **obesidade** na patogénese da TVP e EP tem sido polémico, com resultados díspares em estudos semelhantes. Pensa-se que estas diferenças possam ser explicadas por desiguais definições de obesidade. Sugere-se que a obesidade intervenha num aumento da probabilidade de eventos trombóticos de três formas distintas: (1) sub-

dosagem de agentes anticoagulantes, (2) atraso na mobilização pós-cirúrgica e (3) ineficácia dos mecanismos de compressão mecânica.

Em contexto de **insuficiência renal** estudos sugerem um aumento do risco de EP fatal com a diminuição progressiva da depuração da creatinina.

A **demência** e a **doença cerebrovascular** foram identificadas como factor de risco independentes para a ocorrência de TVP e EP. A principal razão para esta relação será a frequente imobilização prolongada destes pacientes.

Curiosamente, a doença pulmonar não foi identificada como causa de aumento do risco de EP; outro resultado interessante prendeu-se com o facto de a doença coronária e a *diabetes melitus* terem sido relacionadas com menor risco de EP, associação que foi, de resto, corroborada por vários estudos. Este facto parece estar relacionado com uma preparação e optimização pré-cirúrgica mais diligente destes doentes, uma monitorização mais cuidadosa no período pós-cirurgia e uso frequente de anti-agregantes plaquetários por esta população [3].

CLÍNICA E FISIOPATOLOGIA

A tríade de Virchow propõe a trombose venosa profunda como resultado de três alterações maior: lesão do endotélio vascular, alterações do fluxo sanguíneo (como estase venosa) e hipercoagulabilidade. Individualmente ou de forma sinérgica, estes factores poderão levar à formação de trombos, compostos por uma massa sólida de plaquetas e fibrina, juntamente com vestígios de outros componentes do sangue, no interior de um vaso sanguíneo. Este fenómeno ocorre mais comumente nas veias profundas dos membros ou da pélvis.

Depois de formado, o próprio trombo ou fragmentos do mesmo podem deslocar-se, embolizando para a veia cava inferior, aurícula direita, ventrículo direito e alojando-se, em última instância, na circulação pulmonar. A resistência vascular pulmonar aumenta, por obstrução e libertação de agentes neuro-hormonais vasoactivos pelas plaquetas (como a serotonina). Estes vasoconstritores são frequentemente causadores de desequilíbrio na relação ventilação-perfusão em locais afastados do êmbolo, o que explica possíveis divergências entre uma EP aparentemente pequena e um gradiente alveolar/arterial de O_2 elevado.

A obstrução arterial leva ao aumento do espaço morto alveolar, quer anatómico quer fisiológico, e à redistribuição do fluxo sanguíneo, limitando as trocas gasosas e criando áreas de deficiente ventilação-perfusão no pulmão. A estimulação de reflexa de receptores alveolares provoca hiperventilação e broncoconstrição, que aumentam a resistência da via aérea, o que se traduz em hipoxemia arterial e aumento do gradiente alveolar/arterial de pressão de O_2 . O edema pulmonar que daqui resulta (bem como uma possível hemorragia ou perda de surfactante) diminui a compliance pulmonar e aumenta a resistência vascular pulmonar, que provoca um incremento da pós-carga do ventrículo direito e, consequentemente, dilatação, disfunção e isquemia (por compressão da artéria coronária direita) do ventrículo direito, com libertação de péptido natrurético cerebral e troponina. A dilatação do ventrículo direito traduz-se na protusão da sua parede para o interior do ventrículo esquerdo, comprimindo-o e manifestando-se como disfunção diastólica. O débito cardíaco é, assim afectado, o que leva a choque cardiogénico com consequente colapsocirculatório e, frequentemente, morte.

No caso de existir uma alteração da anatomia cardíaca, como *foramen ovale* patente ou defeito do septo auricular, é possível que ocorra uma embolia paradoxal, assim como shunt direito-esquerdo, com hipoxemia severa.

DIAGNÓSTICO

A TVP geralmente inicia-se inferior e posteriormente nos membros inferiores (é dez vezes mais comum nesta localização que nos membros superiores), estendendo-se no sentido ascendente às veias popliteia, femoral e ilíacas. A trombose pode ser superficial, traduzindo-se em dor à palpação, com eritema e uma tumefação que segue o percurso do vaso em que ocorre a formação do trombo. Nestes casos, existe o risco de extensão da trombose ao sistema venoso profundo.

Os sinais físicos da trombose venosa dependem de dois aspectos relacionados com a fisiopatologia: a obstrução e a flebite, que estão na origem de sinais como edema, distensão venosa, aumento da temperatura da pele e dor (Figura 1). Sendo que a maioria dos eventos trombóticos ocorre sem manifestações evidentes, não é surpreendente que os sinais clínicos sejam a exceção e não a regra. No entanto, quando presentes, os sinais e sintomas têm alguma correlação com os achados descritos em relatórios de autópsias de vítimas de complicações de TEV. Edema unilateral do terço inferior do membro inferior esteve presente em 80% dos casos enquanto dor e sinal de Homans se manifestaram em 8% e 50% dos casos, respectivamente. Em caso de EP podem existir, para além destes, taquicardia, dispneia (sendo a auscultação pulmonar muitas vezes normal, é o sinal mais comum de EP, presente em mais de 90% dos casos), síncope, hipotensão, febre e cianose.



Figura 1 – Sinais de TVP no membro inferior esquerdo.

Em 5-10% dos casos a trombose é extensa, comprometendo cerca de metade da vasculatura pulmonar e traduzindo-se em dispneia, hipotensão, síncope e cianose, com possível falência multiorgânica por choque cardiogénico. Em 20-25% dos casos existe disfunção do ventrículo direito, que não implica disfunção diastólica não havendo,

portanto, alteração da pressão arterial sistémica. Os restantes casos de EP são considerados de baixo risco.

Os sinais e sintomas de TVP e EP são, muitas vezes, inespecíficos, pelo que existem quadros que auxiliam na decisão do tipo de investigação a ser realizada em caso de suspeita. Nos pacientes com baixa probabilidade de desenvolver TVP ou EP a investigação inicial passa pela dosagem de D-dímeros, que têm elevado valor preditivo negativo (a análise tem uma sensibilidade de 80% e 95%, para a TVP e EP, respectivamente, sendo que valores normais favorecem a exclusão do diagnóstico). A detecção de D-dímeros no plasma sanguíneo está aumentada em casos de TVP ou EP, por serem produtos da degradação da fibrina pela plasmina e revela a ocorrência de processos de trombólise endógenos. No entanto, apesar de sensível, este não é um exame específico, na medida em que os D-dímeros se encontram aumentados em mulheres nos segundo e terceiro trimestre de gravidez, pneumonia, enfarte agudo do miocárdio e no contexto de diversas neoplasias malignas.

Os pacientes de alto risco têm indicação para exames de imagem. A probabilidade é calculada com base num sistema de pontuações como o apresentado nos quadros que se segue.

Característica Clínica	Pontuação para TVP
Neoplasia maligna activa ou tratada nos últimos 6 meses	1
Imobilização recente do membro, parésia ou paralisia	1
Doente imobilizado > 3 dias/Cirurgia <i>major</i> há menos de 12 semanas	1
Desconforto localizado ao longo do trajecto do sistema venoso profundo	1
Diâmetro da perna edemaciada pelo menos 3 cm superior ao da perna assintomática	1
Edema da perna até ao joelho	1
Edema com sinal de “godet” confinado à perna sintomática	1
Veias superficiais colaterais (não varicosas)	1
TVP prévia documentada	1
Um diagnóstico alternativo é tão provável como a TVP	-2
A TVP é considerada provável em caso de pontuação igual ou superior a 2 .	

Quando a suspeita de TVP é alta o exame de imagem de primeira linha será a **ecografia** dos membros inferiores com Doppler (ver figura 2), que usa a perda de compressibilidade venosa como principal critério de diagnóstico: uma veia em que se formou um trombo não é passível de ser comprimida durante a realização da ecografia pela distensão provocada pelo trombo no seu interior.

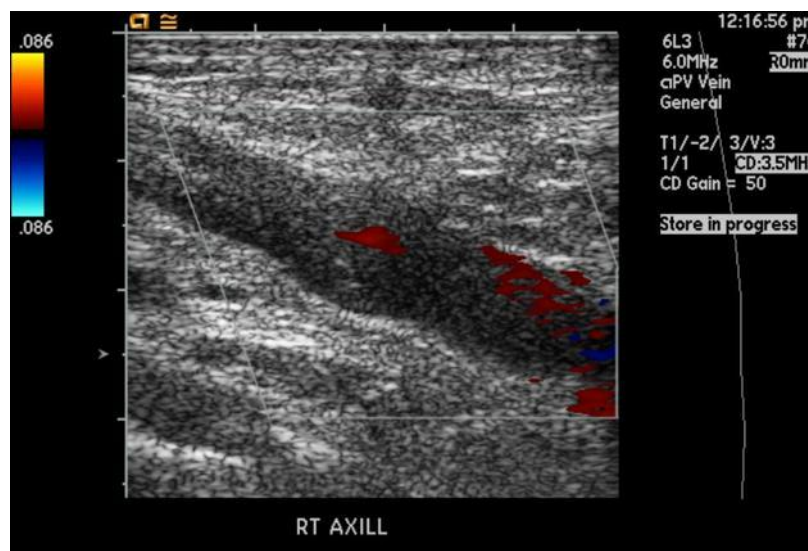


Figura 2 – Eco Doppler

Característica Clínica	Pontuação para EP
Sinais e sintomas de TVP	3
Um diagnóstico alternativo é menos provável que uma EP	3
FC > 100 bpm	1,5
TVP ou EP prévias	1,5
Imobilização superior a 3 dias ou cirurgia nas 4 semanas anteriores	1,5
Hemoptises	1
Neoplasia maligna (sob tratamento, tratada nos últimos 6 meses ou sob tratamento paliativo)	1
A EP é considerada provável em caso de pontuação superior a 4 .	

O **electrocardiograma** também pode manifestar alterações sugestivas de EP, como o sinal S1 Q3 T3, ou seja, presença de onda S na derivação I e onda Q e onda T

invertida na derivação III sendo este, no entanto, um achado bastante específico mas pouco sensível. Em caso de sobrecarga do ventrículo direito, pode observar-se, também, uma inversão da onda T de V1 a V4.

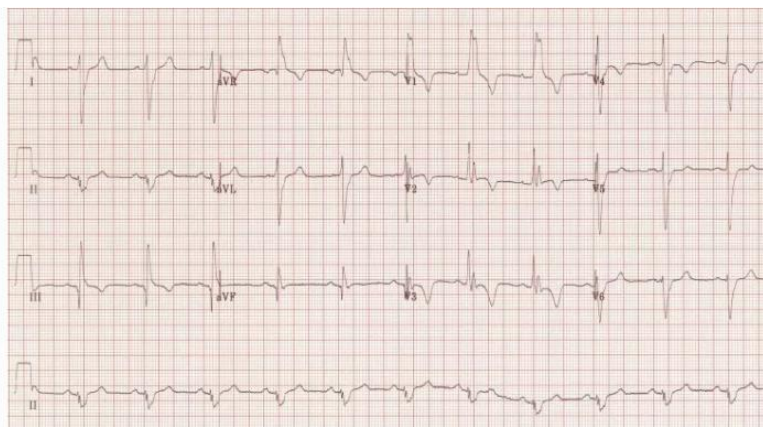


Figura 3 – ECG em contexto de EP. Notem-se as seguintes alterações: Bloqueio de ramo direito, desvio extremo do eixo (mais de 180°), inversão da onda T em III e de V1 a V4, onda S persistente em V6.

O **raio-X** de tórax é normal na maioria de pacientes mas existem sinais muito específicos relacionados com a EP, como os sinais de Hampton (densidade em forma de cunha), Westermark (oligoémia focal) e Palla (engurgitamento do ramo descendente da artéria pulmonar direita). Assim sendo é a **tomografia computadorizada** do tórax o principal exame de imagem usado no diagnóstico de EP. A TC permite uma caracterização pormenorizada de uma possível lesão, bem como a obtenção de imagens das quatro câmaras cardíacas e a exclusão de possíveis diagnósticos diferenciais. A cintigrafia pulmonar pode também ser um exame complementar de segunda linha útil no diagnóstico de EP, sendo este diagnóstico muito improvável perante cintigrafias consideradas normais.



Figura 4 – Sinal de Hampton

A EP faz diagnóstico diferencial com entidades como ansiedade, pneumonia, patologia que provoque pleurisia, pericardite, pneumotórax, asma, doença pulmonar obstrutiva crónica, síndrome coronário agudo e insuficiência cardíaca congestiva. A TVP, por sua vez, com celulite, insuficiência venosa e ruptura de quisto de Baker.

PROFILAXIA FARMACOLÓGICA

Heparinas

Durante muitos anos, a heparina não fraccionada foi o agente de eleição na prevenção farmacológica do tromboembolismo venoso em pacientes submetidos a cirurgias de alto risco, continuando a ser escolha de primeira linha em Portugal [5]. Este fármaco tem, no entanto, conhecidas limitações, nomeadamente relacionadas com a sua ligação não específica a células endoteliais, macrófagos, proteínas plasmáticas (como o fibrinogénio, a vitronectina e a fibronectina) e proteínas plaquetárias (factor IV e multímeros do factor de von Willebrand). Este tipo de ligações torna a clearance da heparina um processo complexo, reduzindo a sua bio-disponibilidade quando administrada em doses baixas. Para além disso, na co-existência de variadas doenças que condicionam um aumento das anteriormente referidas proteínas plasmáticas, torna difícil alcançar níveis terapêuticos de heparina em doentes com eventos tromboembólicos. [1] A heparina não fraccionada também apresenta limitações biofísicas, devido à impossibilidade de o complexo heparina/antitrombina para inactivar o factor Xa no complexo protrombinase e de inibir a trombina após à ligação à fibrina ou após a sua exposição à matriz subendotelial. Injecções subcutâneas de doses baixas de heparina não fraccionada estão associadas a bio-disponibilidade e semi-vida reduzidas. Para além disso, este fármaco pode induzir trombocitopenia associada à heparina, uma doença grave e potencialmente relacionada com o desenvolvimento de trombose arterial e/ou venosa. [7]

As heparinas de baixo peso molecular são fármacos derivados da heparina não fraccionada, produzidos por despolimerização, e que se ligam com menor afeição às células endoteliais e proteínas plasmáticas apresentando, portanto, uma melhor bio-disponibilidade e uma semi-vida mais longa, após administração subcutânea de baixas doses. Para além disso, têm um efeito anticoagulante mais previsível, não sendo necessária a monitorização da sua concentração plasmática. A trombocitopenia induzida pela heparina é menos comumente associada às heparinas de baixo peso molecular que à heparina não fraccionada [8] sendo as primeiras mais eficazes na prevenção de tromboembolia venosa pós-cirúrgica que a segunda. [9] No entanto, as heparinas de baixo peso molecular continuam a ser de administração subcutânea, partilhando de outras desvantagens da heparina não fraccionada, como o facto de serem agentes anti-

trombóticos indirectos, uma vez que actuam sobre o mesmo co-factor plasmático que a heparina (anti-trombina) para inibir a trombina.

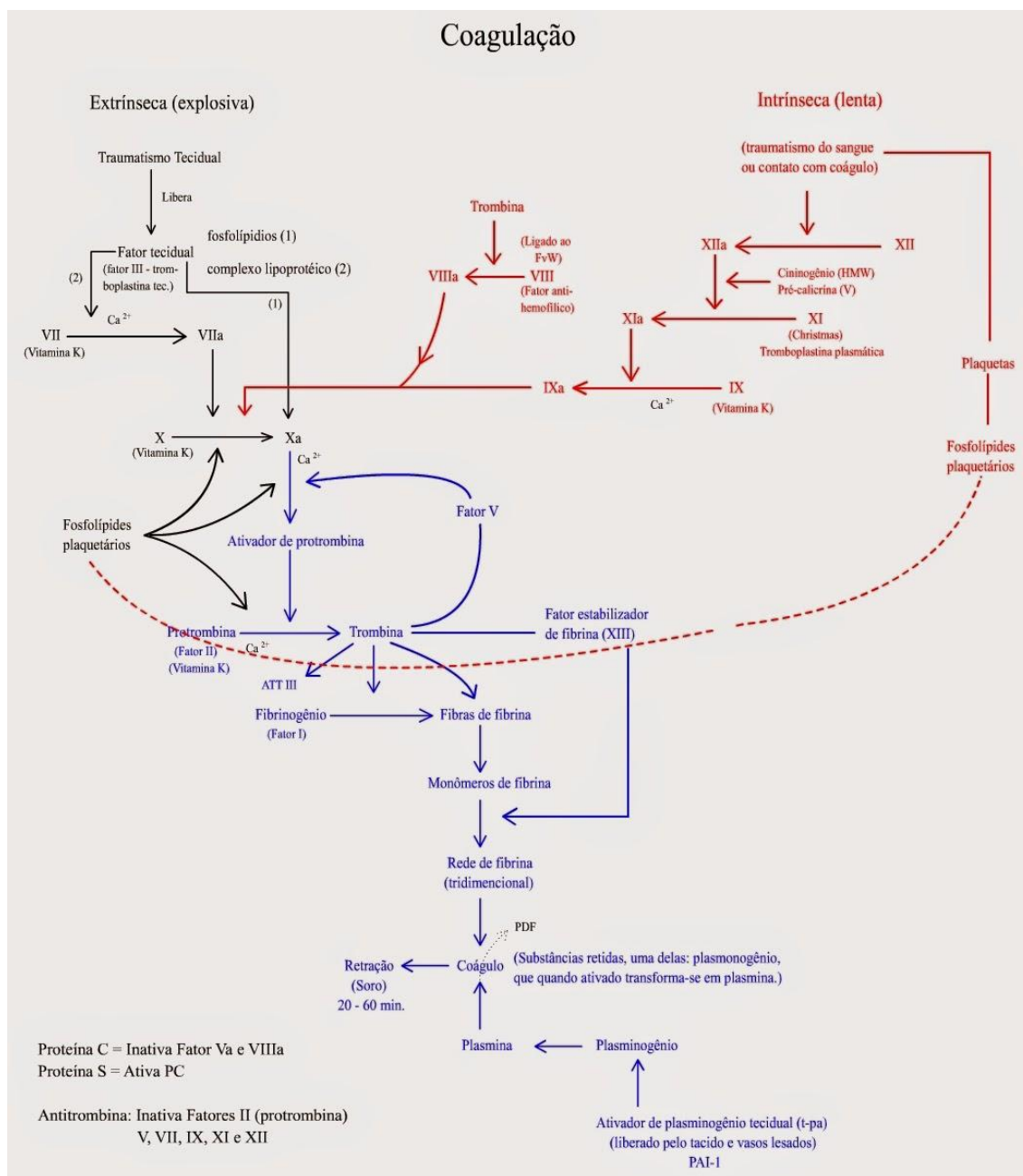


Figura 5 – Cascata de Coagulação

Anticoagulantes orais

Os anticoagulantes orais antagonistas da vitamina K (como a varfarina) também apresentam uma série de limitações. Estas limitações reflectem-se na relativamente estreita janela terapêutica apresentada pelos antagonistas da vitamina K, sendo

necessária uma cuidadosa monitorização dos seus níveis plasmáticos, de forma a reduzir complicações quer trombóticas quer hemorrágicas. [10]

Têm um início de acção relativamente lento. A **varfarina** é um antagonista da vitamina K que inibe a activação dos factores de coagulação II, VII, IX e X e as proteínas C e S. O efeito óptimo deste fármaco é atingido após cerca de 5 dias de administração, mesmo que o INR (*International Normalized Ratio*) alvo seja atingido mais cedo. O seu efeito anticoagulante é difícil de prever, sendo que as razões para esta variabilidade não são completamente compreendidas: pensa-se que estejam relacionadas com a afinidade da varfarina para o seu receptor hepático, com alterações na quantidade de vitamina K ingerida através da dieta, fármacos que interfiram com a sua acção, incumprimento terapêutico ou ajuste inadequado da dose. [11]

Excessos na anticoagulação com varfarina poderão causar, por exemplo, hemorragia intracraniana ou digestiva. Estes efeitos podem ser contrariados pela administração de complexo de protrombina concentrado, podendo usar-se plasma fresco congelado em doentes com hemorragia ligeira e que tolerem grandes volumes de fluidos. O factor VII activado recombinante é uma opção para pacientes com hemorragia catastrófica, mas são passíveis de precipitar eventos trombóticos. Em casos de hemorragia menor ou INR's excessivamente altos deve ser usada vitamina K oral.

Diversos estudos apontam a classe dos antagonistas da vitamina K (AVK) como agentes eficazes na prevenção de eventos tromboembólicos em contexto de cirurgia ortopédica. No entanto, actualmente, estes fármacos não fazem parte das normas da Direcção Geral de Saúde respeitantes à prevenção de TEV nesses mesmos procedimentos [5]. Para a maioria das cirurgias os AVK, quando administrados como medicação habitual, devem ser suspensos 5 dias antes da cirurgia (grau de recomendação I, nível de evidência B), devendo o INR ser testado na véspera e avaliada a necessidade de reversão com vitamina K *p.o.* (1-2,5 mg).

Novos Anticoagulantes Orais

Os novos anticoagulantes orais, ou NOAC's (*Novel Oral Anticoagulants*) são inibidores directos do factor Xa (apixabano, rivaroxabano e edoxabano) e da trombina (dabigatrano). De recente introdução no mercado, esta classe de fármacos impõe uma relação de custo/benefício manifestamente mais auspiciosa que a da heparina. Diversos estudos indicam uma menor mortalidade e um aumento nos anos de vida ganhos ajustados pela qualidade de vida favoráveis aos NOAC's [15]. A maioria destes estudos

foi realizada em pacientes estáveis e designada como “ensaios de não inferioridade” que comparam o novo agente à anticoagulação clássica (neste caso, heparina e varfarina, a curto e a longo prazo, respectivamente).

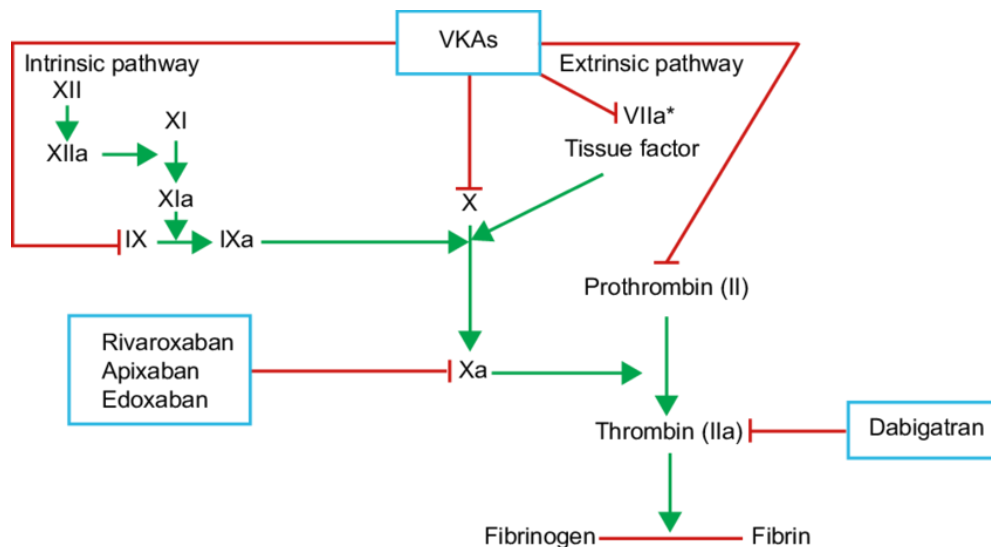


Figura 6 – Anticoagulantes – Esquema do mecanismo de ação

A longo prazo e quando comparados com a varfarina, estes agentes apresentam eficácia semelhante e um perfil de risco hemorrágico menor, não sendo necessária a monitorização da sua acção. Em contrapartida, apesar do risco de hemorragia ser minimizado quando se recorre a estes agentes em detrimento dos antagonistas da vitamina K, a experiência e evidência relativas a antídotos é limitada. Para além disso, estes agentes não são recomendados no tratamento de embolia pulmonar hemodinamicamente instável, trombose venosa profunda dos vasos ilio-femorais ou em mulheres grávidas. Tendo em vista o seu metabolismo, também devem ser evitados em pacientes com insuficiência renal e muitos especialistas prescindem do seu uso em situações de doença hepática passível de influenciar o INR.

Os NOAC's são agentes administrados em doses fixas e padronizadas. Geralmente, atingem o pico de eficácia cerca de 4 horas após a ingestão, facilitando a transição entre fármacos em casos de terapia de longa duração. No entanto, a reversão da sua acção não pode ser feita com plasma fresco congelado e os seus antídotos não estão facilmente disponíveis.

No que a doses e esquemas diz respeito, o rivaroxabano e apixabano podem ser usados em monoterapia, mas o edoxabano e dabigatran devem ser iniciados, preferencialmente, após 5 dias de heparina [15].

O fondaparinux, que inibe o factor Xa indirectamente (através da antitrombina III), é também amplamente usado e as recomendações são de que seja administrado em dose única diária, a iniciar entre 6 a 8 horas após a cirurgia.

Comparando as recomendações dos estudos consultados, bem como os Resumos das Características dos Medicamentos (RCM) referentes ao dabigatrano, rivaroxabano e fondaparinux (ver anexos 1, 2 e 3), chega-se à conclusão de que estas estão de acordo com o que é a actual recomendação da Direcção Geral de Saúde (anexo 4).

PROFILAXIA MECÂNICA

Pelo anteriormente exposto, é evidente que a profilaxia farmacológica tem um efeito significativo na redução da incidência de TEV, pela interferência no elemento da tríade de Virchow correspondente às alterações da coagulação. Não pode, no entanto, interferir na estase venosa [6], pelo que surgiu a necessidade de investigar métodos que pudessem, de alguma forma, modular este factor. A primeira opção e, certamente, a mais fisiológica, seria o movimento: é aconselhável que os doentes que sofreram imobilização por causas ortopédicas, de natureza cirúrgica ou traumática, deambulem o mais cedo possível. Acontece que, na grande maioria dos casos isto não é de todo possível, seja por factores relacionados com a intervenção ou com a própria lesão, como a necessidade de repouso prolongado no leito ou a de imobilização gessada de um membro, por exemplo.

As mais recentes guidelines recomendam o uso de métodos de compressão mecânica como adjuvantes da profilaxia farmacológica na prevenção de eventos tromboembólicos, apesar de existir pouca evidência quanto à sua efectividade; ainda assim, esta recomendação é seguida a nível mundial. De referir, no entanto, o caso particular dos doentes com história de eventos vasculares: em diversos países, deixou de ser recomendado o uso deste método preventivo após a divulgação do ensaio CLOTS2, que pôs em evidência o risco de complicações resultantes da compressão prolongada. Este risco poderá estender-se à população idosa que tipicamente se apresenta com fractura da bacia. Outra preocupação é a existência de contraindicações resultantes de alterações vasculares e dermatológicas a nível local.

Por outro lado, mesmo quando há indicação de profilaxia mecânica, a adesão à mesma é negativamente influenciada por factores como, por exemplo, a demência.

Métodos de compressão

Existem diversas opções no que à profilaxia mecânica da TVP diz respeito. A mais utilizada é o uso de meias elásticas de compressão graduada, que permitem uma compressão circunferencial do membro com uma pressão que diminui ascendentemente e facilita o retorno venoso.

Outra opção, é a compressão pneumática intermitente, com um dispositivo que insufla e comprime o membro a intervalos regulares, na tentativa de simular as

contrações naturais dos músculos da perna durante a deambulação, podendo ser usada durante a cirurgia e em períodos de imobilidade do paciente.



Figura 7 – Exemplo de aparelho de compressão pneumática intermitente

CONCLUSÃO

A embolia pulmonar resultante de eventos de trombose venosa profunda é, como anteriormente referido, uma das principais causas de morte entre doentes submetidos a intervenções do foro ortopédico, particularmente nos que se mantêm imobilizados por longos períodos de tempo, sendo absolutamente indispensável o seu atempado diagnóstico.

A mortalidade referente a esta complicação tem-se mantido praticamente inalterada nos últimos anos, pese embora as medidas profiláticas empregues na sua prevenção. Assim, é de extrema importância o desenvolvimento de esquemas profiláticos alternativos, sejam eles de natureza química ou mecânica, bem como a correcta identificação e optimização pré-cirúrgica de populações particulares de doentes que apresentem um risco mais elevado de TVP: isto é particularmente importante, já que estão bem estabelecidas diversas doenças e condições que predispõe o indivíduo a episódios de TVP.

Actualmente, a profilaxia constante das guidelines portuguesas está de acordo com as recomendações internacionais e com as posologias aconselhadas nos RCM dos fármacos mais usados na profilaxia de eventos tromboembólicos.

AGRADECIMENTOS

A concretização deste trabalho surge à laia de ponto final numa etapa de profundo crescimento académico e pessoal que foram os últimos seis anos. No entanto, este percurso não se fez só de mim, mas dos eventos e pessoas que me inspiraram e apoiaram ao longo do caminho. Assim, quero agradecer:

Aos *meus pais*, pelo exemplo, apoio e sacrifício que, nem por um instante, deixaram de ser profundamente sentidos e prezados;

Aos *meus irmãos*, por serem os melhores companheiros de vida que podia pedir;

Ao *Nuno*, por ser o meu porto de abrigo e me incentivar, pela força do exemplo, a nunca me contentar com menos que o melhor;

Às *minhas amigas, Joana e Marília*, pela fatia do meu coração que roubaram, e pela sua amizade e companheirismo, que me fazem sentir verdadeiramente agradecida e estimada e tornaram estes anos inesquecíveis;

A *todos os professores* que me marcaram ao longo do meu percurso académico;

E, por fim, em particular, ao *Doutor Paulo Almeida* e ao *Professor Jacinto Monteiro*, por toda a ajuda e disponibilidade demonstradas, que permitiram que este trabalho chegasse a bom porto.

ANEXOS

1. Dabigatran – Excerto do RCM

Tabela 1: Dose recomendada e duração do tratamento para a prevenção primária do tromboembolismo venoso em cirurgia ortopédica

	Início do tratamento no dia da cirurgia, 1-4 horas após o fim da cirurgia	Dose de manutenção a partir do primeiro dia após a cirurgia	Duração da dose de manutenção
Doentes após artroplastia eletiva do joelho	uma única cápsula de 110 mg de Pradaxa	220 mg de Pradaxa tomados uma vez por dia correspondendo a 2 cápsulas de 110 mg	10 dias
Doentes após artroplastia eletiva da anca			28-35 dias
<u>Redução da dose recomendada</u>			
Doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina, (CLCr 30-50 ml/min))	uma única cápsula de 75 mg de Pradaxa	150 mg de Pradaxa tomados uma vez por dia correspondendo a 2 cápsulas de 75 mg	10 dias (artroplastia do joelho) ou 28-35 dias (artroplastia da anca)
Doentes que tomam concomitantemente verapamilo*, amiodarona, quinidina			
Doentes com idade igual ou superior a 75 anos			

*Para doentes com compromisso renal moderado tratados concomitantemente com verapamil, ver Populações especiais

2. Rivaroxabano – Excerto do RCM

“Posologia Prevenção do TEV em doentes adultos submetidos a artroplastia eletiva da anca ou joelho

A posologia recomendada é de 10 mg de rivaroxabano, administrados, por via oral, uma vez ao dia. A posologia inicial deve ser administrada 6 a 10 horas após a cirurgia, desde que a hemostase tenha sido estabelecida. A duração do tratamento depende do risco individual do doente para tromboembolismo venoso, a qual é determinada pelo tipo de cirurgia ortopédica.

- É recomendada uma duração de tratamento de 5 semanas em doentes submetidos a grande cirurgia da anca.
- É recomendada uma duração de tratamento de 2 semanas em doentes submetidos a grande cirurgia do joelho. Se for esquecida uma dose, o doente deverá tomar Xarelto imediatamente e depois continuar no dia seguinte com a toma uma vez ao dia, tal como anteriormente.”

3. Fondaparinux – Excerto do RCM

“Posologia

Doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica ou abdominal A dose recomendada de fondaparinux é de 2,5 mg numa injeção única diária, no pós-operatório, por via subcutânea. A dose inicial deve ser administrada 6 horas após a

cirurgia, logo que a hemostase tenha sido estabelecida. O tratamento deve ser continuado até que o risco de tromboembolismo venoso tenha diminuído, normalmente até o doente ter alta hospitalar, pelo menos 5 a 9 dias após cirurgia. A experiência demonstra que o risco de tromboembolismo venoso subsiste para além de 9 dias após a cirurgia, nos doentes submetidos a cirurgia por fratura da anca. Nestes doentes deve ser considerado o uso de 3 profilaxia prolongada com fondaparinux por mais 24 dias (...).

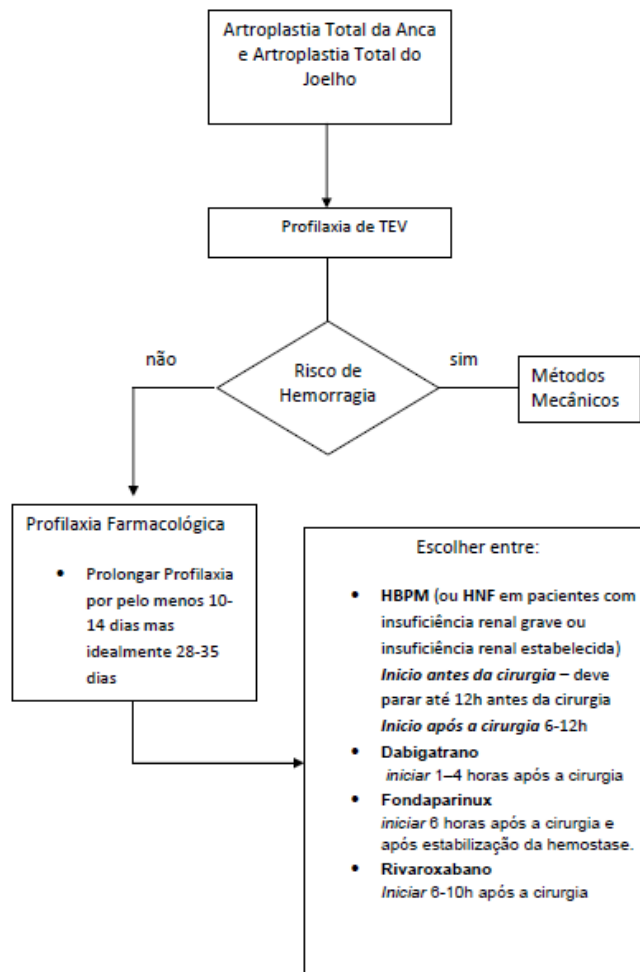
Prevenção da Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica dos membros inferiores tratados até 9 dias

O programa clínico de fondaparinux foi desenhado para demonstrar a eficácia de fondaparinux na profilaxia da doença tromboembólica venosa (DTV), i.e., trombose venosa profunda proximal e distal (TVP) e embolismo pulmonar (EP) em doentes sujeitos a grande cirurgia ortopédica dos membros inferiores, tais como fratura da anca, grande cirurgia do joelho ou cirurgia protésica da anca. Mais de 8000 doentes (fratura da anca - 1711, artroplastia da anca – 5829, grande cirurgia do joelho – 1367) foram estudados em ensaios clínicos controlados de Fase II e III. Fondaparinux 2,5 mg numa **administração diária única iniciada 6-8 horas após a cirurgia**, foi comparado com enoxaparina 40 mg numa administração diária única iniciada 12 horas antes da cirurgia, ou duas administrações diárias de 30 mg iniciadas 12-24 horas após a cirurgia. **Na análise agrupada destes estudos, o esquema terapêutico recomendado de fondaparinux versus enoxaparina foi associado com uma diminuição significativa (54% [IC 95%, 44%; 63%]) na taxa de DTV avaliada até ao dia 11 após cirurgia, independentemente do tipo de cirurgia efetuado.** A maioria dos parâmetros de avaliação foram diagnosticados através de uma venografia pré-agendada e consistiram principalmente na TVP distal, mas a incidência da TVP proximal foi também significativamente reduzida. A incidência de DTV sintomática, incluindo EP não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento. Nos estudos versus enoxaparina 40 mg numa administração diária única iniciada 12 horas antes da cirurgia, foi observada hemorragia grave em 2,8% dos doentes com fondaparinux tratados com a dose recomendada, comparada com 2,6% com enoxaparina.

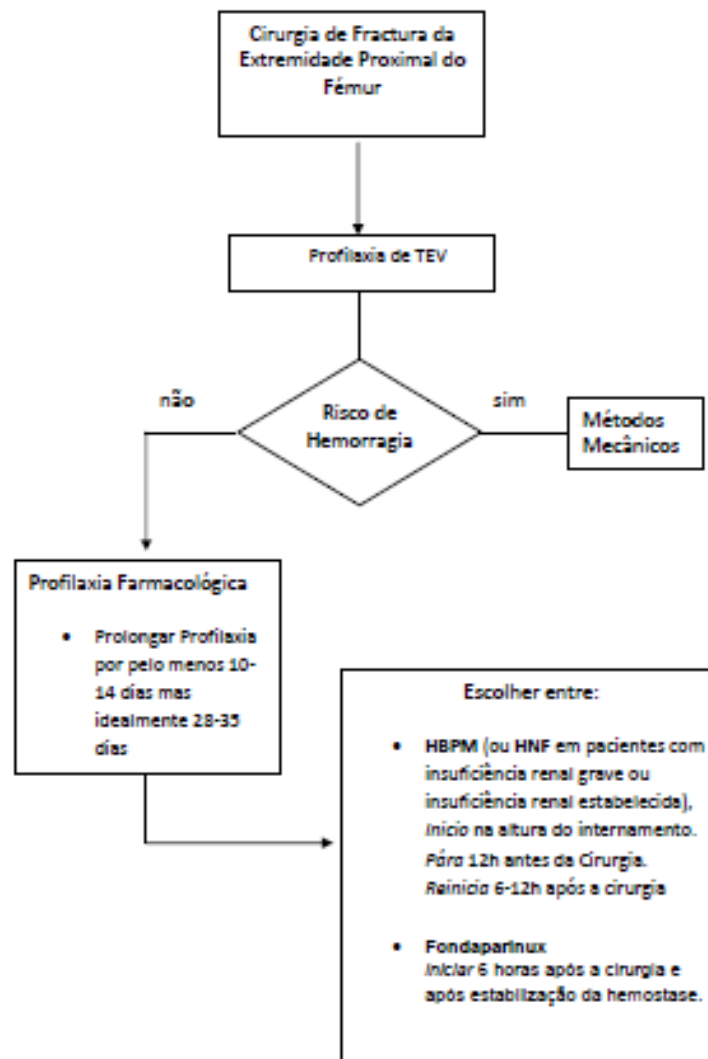
Prevenção de Doença Tromboembólica Venosa (DTV) em doentes sujeitos a cirurgia da fratura da anca tratados até 24 dias após profilaxia inicial de 1 semana

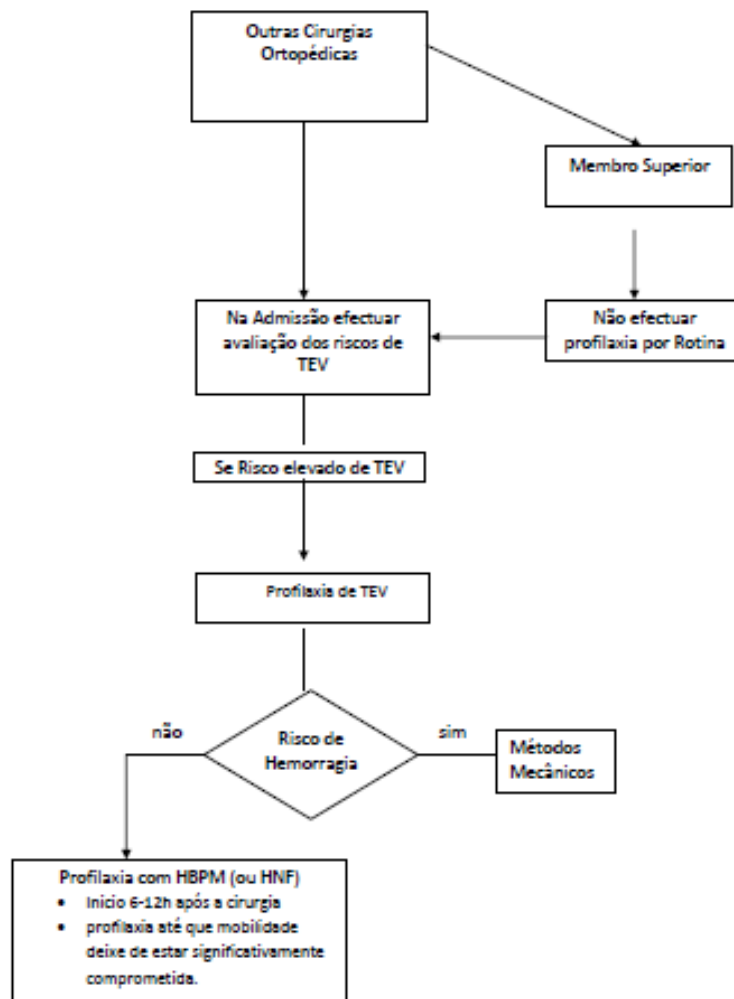
Num ensaio clínico em dupla ocultação e aleatorizado, 737 doentes foram tratados com fondaparinux 2,5 mg numa administração única diária durante 7 +/- 1 dia após cirurgia da fratura da anca. No final deste período, 656 doentes foram aleatorizados para receber fondaparinux 2,5 mg numa administração única diária ou placebo, por um período adicional de 21 +/- 2 dias. Fondaparinux originou uma redução muito significativa na taxa global de tromboembolismo venoso (DTV) comparativamente ao placebo [3 doentes (1,4%) versus 77 (35%), respetivamente]. A maioria (70/80) dos eventos de tromboembolismo venoso (DTV) registados foi detetada através de venografia em casos não sintomáticos de TVP. Fondaparinux também originou uma diminuição significativa na taxa de tromboembolismo venosos (DTV) sintomático (TVP e/ou EP) [1 (0,3%) versus 9 (2,7%) doentes, respetivamente], incluindo dois casos fatais de EP referidos no grupo placebo. Ocorreram hemorragias major, todas no local cirúrgico e não fatais, em 8 doentes (2,4%) tratados com fondaparinux 2,5 mg comparativamente a 2 (0,6%) com placebo.”

4. Algoritmos de decisão de terapêutica profilática em cirurgia Ortopédica - DGS



Algoritmo 3 - decisão de profilaxia do TEV em cirurgia da extremidade proximal do fémur





BIBLIOGRAFIA

1. Agnelli G, Sonaglia F, Becattini C. Direct Thrombin Inhibitors for the Prevention of Venous Thromboembolism after Major Orthopaedic Surgery. *Current Pharmaceutical Design*. 2005; 11(30):3885-91.
2. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, Ortel TL, Pauker SG, Colwell CW Jr. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients - Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines* 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S-e325S. doi: 10.1378/chest.11-2404.
3. Memtsoudis SG1, Besculides MC, Gaber L, Liu S, González Della Valle A. Risk factors for pulmonary embolism after hip and knee arthroplasty: a population-based study. *International Orthopaedics*, 2009 Dec;33(6):1739-45. doi: 10.1007/s00264-008-0659-z.
4. *Revista Portuguesa De Cirurgia Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia II Série*, N.º 23, Dezembro 2012
5. Profilaxia do TEV em Ortopedia, *Normas, DGS* – consultado em <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0262012-de-27122012-png.aspx>
6. Protty MB, Aithal S, Hickey B, et al Mechanical prophylaxis after hip fracture: what is the risk of deep vein thrombosis? A retrospective observational study *BMJ Open* 2015;5:e006956. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006956
7. Alving BM, Krishnamutri C. Recognition and management of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and thrombosis. *Seminars in Thrombosis and Haemostasis* 1997; 23: 569-574.
8. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular heparin or unfractionated heparin. *New England Journal of Medicine*, 1995; 332: 1330-1335.
9. Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis FR, Samama MM, Boissel JP. Low molecular weight heparin in the prevention of peri-operative thrombosis. *British Medical Journal* 1992; 305: 913-920.
10. Adam SS1, McDuffie JR, Ortel TL, Williams JW Jr. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review. *Annals of Internal Medicine*, 2012 Dec 4;157(11):796-807.
11. Marcy TR, Truong T, Rai A. Comparing Direct Oral Anticoagulants and Warfarin for Atrial Fibrillation, Venous Thromboembolism, and Mechanical Heart Valves. *The Consultant Pharmacist*, 2015 Nov;30(11):644-56. doi: 10.4140/TCP.n.2015.644.
12. Kiser K. *Oral Anticoagulation Therapy Cases and Clinical Correlation*, 1st ed. 2017 Edition
13. Dager WE. Warfarin for venous thromboembolism prophylaxis after elective hip or knee arthroplasty: exploring the evidence, guidelines, and challenges remaining. *Annals of Pharmacotherapy*. 2012 Jan;46(1):79-88. doi: 10.1345/aph.1P626. Epub 2011 Dec 27.
14. Lourenço O, Batel-Marques F, Carrasco J, Inês M. Análise de custo-efetividade do apixabano vs. Enoxaparina na prevenção do tromboembolismo venoso após artroplastia eletiva da anca ou joelho, *Revista Portuguesa de Farmacologia*, 2012, v. 4, n. 4

15. Wells PS, Anderson DR, et al. Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis, *The New England Journal of Medicine*, 2003; 349:1227-1235 DOI: 10.1056/NEJMoa023153
16. MacLellan DG, Fletcher JP. Mechanical compression in the prophylaxis of venous thromboembolism. *ANZ Journal of Surgery*, 2007 Jun;77(6):418-23.
17. Figueiredo M, Simão PP, Pereira BMA, Penha-Silva N. Eficácia da compressão pneumática intermitente (CPI) nos membros inferiores sobre o fluxo sanguíneo das veias femorais comuns. *Jornal Vascular Brasileiro*, 2008, vol.7, n.4, pp.321-324. ISSN 1677-5449. <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-54492008000400006>
18. Figura 1 - <http://www.ladyzona.com/wp-content/uploads/2011/03/Deep-Vein-Thrombosis-Symptoms.jp>
19. Figura 2 - <http://radiopaedia.org/cases/deep-vein-thrombosis->
20. Figura 8 - <https://radiopaedia.org/cases/pulmonary-emboli-and-lung-infarction-with-hampton-hump>
21. Figura 9 - <http://wisemed.blogspot.com/2014/10/cascata-da-coagulacao-obs.html>
22. Figura 5 - https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-anticoagulants-effect-of-indirect-vKAs-and-direct-anti-ii-a-and-anti-Xa_fig1_279967774
23. Figura 6 - [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)61050-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)61050-8/fulltext)
24. Dabigatran – Excerto do RCM - http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180607141106/anx_141106_pt.pdf
25. Rivaroxabano – Excerto do RCM - http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180607141106/anx_141106_pt.pdf
26. Fodaparinux – Excerto do RCM - https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160915135796/anx_135796_pt.pdf